RELEVÉ DES MALADIES TRANSMISSIBLES AU CANADA

RMTC SUPPLÉMENT Le 19 novembre 2015 • Volume 41S•5
ISSN 1719-3109

Dans ce supplément : Résistance aux antimicrobiens et innovation

Dans le présent numéro, découvrez comment une flore normale peut maintenant être fabriquée pour traiter l'infection à *Clostridium difficile* et possiblement d'autres conditions; apprenez comment l'utilisation optimale des vaccins peut minimiser le besoin d'antibiotiques; voyez comment nos Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC) ont financé la recherche sur l'innovation en matière de résistances aux antimicrobiens. Dans la section « Actualités sur les maladies infectieuses », vous en apprendrez davantage sur les nanotechnologies qui servent à traiter le VIH, la tuberculose et les infections aux levures, ainsi que sur un nouvel inhibiteur protéique pour traiter la malaria. Ce numéro est le dernier d'une série thématique visant à mettre en évidence les trois volets du Plan d'action fédéral sur la résistance aux antimicrobiens : surveillance, intendance et innovation. Si nous continuons tous à travailler ensemble sur cette approche en trois volets, les effets dévastateurs potentiels de la résistance aux antimicrobiens pourront être évités.

Innovation

Recours à des bactéries en tant que médicaments : traitement de l'écosystème microbien 3
Allen-Vercoe E, Petrof EO

Commentaire

L'immunisation comme outil pour lutter contre la résistance aux antimicrobiens 8
Spika J, Rud EW

Aperçu

Réponse des Instituts de recherche en santé du Canada à l'égard de la résistance aux antimicrobiens 13
Pagé EL, Desnoyers S, Létourneau IJ, Keown K, Jackson A, Ouellette M

Actualités sur les maladies infectieuses

Innovation et résistance aux antimicrobiens 18

Conférences à venir

Du 9 au 12 mars 2016 : European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID). 11th International Meeting on Microbial Epidemiological Markers. Navigating Microbial Genomes: Insights from the Next Generation. Estoril, Portugal. (En anglais seulement)
https://www.escmid.org/research_projects/escmid_conferences/immem_xi/

Du 30 mars au 2 avril 2016 : Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada – AMMI Annual Conference. Vancouver, British Columbia (En anglais seulement)
https://www.ammi.ca/annual-conference/

Agence de la santé publique du Canada | Public Health Agency of Canada

Canada

Relevé des maladies transmissibles au Canada

Le Relevé des maladies transmissibles au Canada (RMTC) est un journal scientifique bilingue révisé par les pairs et en accès libre en ligne publié par l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC). Il fournit de l'information opportune et pratique sur les maladies infectieuses aux cliniciens, aux professionnels de la santé publique et aux responsables des politiques qui éclaire les politiques, le développement des programmes et les pratiques.

Bureau de la rédaction

Patricia Huston, M.D., M.S.P.
Rédactrice scientifique en chef

Mylène Poulin, B. Sc., B.A.
Gestionnaire de la rédaction

Wendy Patterson
Responsable de la production/l

Diane Staynor, Jacob Amar
Assistants à la rédaction

Diane Finkle-Perazzo
Cathy Robinson
Jane Coghlan
Lise Lévesque
Réviseures et correctrices d'épreuves

Comité de rédaction du RMTC

Michel Deilgat, C.D., B.A., M.D., CCPE
Centre des maladies infectieuses d'origine alimentaire, environnementale et zoonotique
Agence de la santé publique du Canada

Catherine Dickson, MDCM, M. Sc.
Résidente
Santé publique et médecine préventive
Université d'Ottawa

Jennifer Geduld, MHSc
Direction générale de l'infrastructure de sécurité sanitaire
Agence de la santé publique du Canada

Judy Greig, R.N., B.Sc., M. Sc.
Laboratoire de lutte contre les zoonoses d'origine alimentaire
Agence de la santé publique du Canada

Judy Inglis, B.Sc., MLS
Bureau du conseiller scientifique principal
Agence de la santé publique du Canada

Maurica Maher, M. Sc., M FRCPC
Défense nationale

Mohamed A. Karmali, MB ChB, FRCP(C)
Direction générale de la prévention et du contrôle des maladies infectieuses
Agence de la santé publique du Canada

Julie McGihon
Direction générale des affaires publiques et des communications
Agence de la santé publique du Canada

Robert Pless, M.D., M. Sc.
Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses
Agence de la santé publique du Canada

Hilary Robinson, MB ChB, M. Sc., FRCPC
Direction générale de l'infrastructure de sécurité sanitaire
Agence de la santé publique du Canada

Rob Stirling, M.D., M. Sc., MH.Sc., FRCPC
Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses
Agence de la santé publique du Canada

Jun Wu, Ph. D.
Centre de la lutte contre les maladies transmissibles et les infections
Agence de la santé publique du Canada

Relevé des maladies transmissibles au Canada
Agence de la santé publique du Canada
130, chemin Colonnade
Indice de l'adresse 6503B
Ottawa (Ontario) K1A 0K9
Courriel : ccdr-rmtc@phac-aspc.gc.ca

Promouvoir et protéger la santé des Canadiens au moyen du leadership, de partenariats, de l'innovation et de la prise de mesures dans le domaine de la santé publique.
Agence de la santé publique du Canada

Publication autorisée par la ministre de la Santé.
© Sa Majesté la Reine du Chef du Canada, représentée par le ministre de la Santé, 2015
ISSN 1719-3109
Pub 150006

On peut aussi consulter cette publication en ligne : http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/15vol41/index-fra.php
Also available in English under the title: *Canada Communicable Disease Report*

Innovation

Recours à des bactéries en tant que médicaments : traitements de l'écosystème microbien

Allen-Vercoe E[1*], Petrof EO[2]

[1]Département de la biologie moléculaire et cellulaire, Université de Guelph, Guelph, Ontario
[2]Département de médecine, Université Queen's, Kingston (Ontario)

*Correspondance : eav@uoguelph.ca

Résumé

Dans les intestins humains réside un écosystème microbien dense et très diversifié, que l'on appelle le microbiote; ce dernier joue un rôle important dans le maintien de la santé. Les pratiques récentes de vie saine, incluant un recours généralisé à des antibiotiques, ont particulièrement affecté la diversité du microbiote. Cela compromet l'intégrité de cet écosystème vital provoquant alors une vulnérabilité aux maladies telles que l'infection au *Clostridium difficile*. Le traitement des patients visant à restaurer la diversité du microbiote intestinal offre une solution logique à cette infection. Bien que la bactériothérapie fécale ait commencé à gagner en importance en tant que méthode efficace permettant la restauration de la flore normale, elle n'est pas sans risque et sa mise en œuvre en clinique se heurte à de nombreux obstacles. Certains des risques et défis associés à la bactériothérapie fécale sont régulés grâce à des traitements de l'écosystème microbien, une autre approche par rapport à la bactériothérapie fécale qui se sert d'écosystèmes microbiens précis et définis pour rétablir l'équilibre et la fonctionnalité du microbiote. L'heure est venue d'utiliser les bactéries en tant que médicaments.

Introduction

Les êtres humains sont colonisés par des mille milliards de microbes; la plus petite surface de muqueuse cutanée héberge une communauté diversifiée de cellules microbiennes (1). L'intestin héberge, de loin, la plus grande densité et une diversité marquée de microbes du corps humain : le colon peut ainsi contenir jusqu'à 1 012 cellules microbiennes par gramme (2). Un microbiote constitué principalement de bactéries, comprend également des archées (des procaryotes différents des bactéries), des levures et des protistes (microbes eucaryotes) (3). Bien que certains agents pathogènes opportunistes soient présents dans le microbiote, la majorité des espèces dans l'écosystème sont bénignes, même plus souvent bénéfiques, transportant de nombreuses fonctions pour le maintien d'une bonne santé. De telles fonctions incluent la modulation du système immunitaire, la production de substrats bénéfiques tels que le butyrate (qui agit en tant que source alimentaire pour les colonocytes ainsi que d'autres éléments favorisant la santé). De plus, la présence des vitamines, ainsi que la production de certaines molécules de signalisation de produits chimiques contribuent au contrôle de l'exposition pathogène à l'hôte (4,5).

Malgré cette abondance de fonctions, la médecine moderne a, jusqu'à assez récemment, ignoré l'importance du microbiote intestinal favorisant ainsi le recours aux antibiotiques pour le traitement des infections. En plus d'encourager la résistance aux antimicrobiens, l'utilisation généralisée d'antibiotiques a diminué l'intégrité du microbiote intestinal en raison des dommages collatéraux (6). En fait, une théorie a été établie selon laquelle les dommages à l'écosystème et les pertes subséquentes en matière de diversité des espèces microbiennes ont pu contribuer à l'incidence de plusieurs maladies chroniques envahissant notre société moderne (7). Cette théorie est fondée sur de plus en plus de preuves démontrant que la diversité du microbiote intestinal est essentielle à préserver afin de prévenir des maladies inflammatoires de l'intestin

incluant la polyarthrite psoriasique (8,9). Cependant, puisque le microbiote intestinal héberge un grand nombre d'espèces microbiennes et que le profil des espèces d'une personne donnée est différent et unique (10), il est difficile de définir les mécanismes des maladies associées au microbiote.

Dans cet aperçu, nous décrivons comment l'appauvrissement de la diversité de l'écosystème peut causer des maladies prenant l'exemple de l'infection au *Clostridium difficile* (ICD). Nous abordons également comment les stratégies permettant de remplacer la diversité de l'écosystème grâce à des microbes fécaux peuvent être utiles dans le traitement de l'ICD. Enfin, nous démontrerons que les risques et les défis d'une telle approche peuvent être atténués par le recours à des écosystèmes microbiens bien définis.

Traitement de l'infection récurrente au *Clostridium difficile*

Il est bien démontré que l'ICD est le résultat de la perturbation de l'écosystème intestinal et du manque de diversité microbienne. Un problème persistant dans le milieu hospitalier, l'ICD est une complication de l'utilisation d'antibiotiques à spectre large, réduisant ainsi la diversité du microbiote intestinal de la personne hospitalisée. Sans cette diversité protectrice, l'infection au *Clostridium difficile* peut croître de façon incontrôlée jusqu'à atteindre de grands nombres (11). De façon similaire, aux effets des antibiotiques qui affectent la diversité microbienne intestinale, il est également bien documenté que les inhibiteurs de la pompe à protons ou la chimiothérapie peuvent contribuer au risque de développement de l'ICD (12-14). Dès qu'un seuil de croissance particulier est dépassé, l'infection au *C. difficile* produit une variété d'exotoxines ayant des effets nuisibles sur les colonocytes humains. Le résultat qui s'en suit est une débâcle diarrhéique pouvant mener à une colite pseudo-membraneuse, au syndrome colectasique et, pour les cas graves, au décès de la personne (11).

Actuellement, la solution thérapeutique standard à ce problème consiste à donner plus d'antibiotiques. Des médicaments tels que le métronidazole ou la vancomycine orale sont les choix agissant contre l'infection au *C. difficile* afin de réduire le nombre d'agents pathogènes et, par conséquent, la charge toxinogène (15). Cependant, il est important de noter une certaine particularité dans cette logique, puisque la carence même dans la diversité microbienne intestinale est directement attribuable au recours aux antibiotiques. Une utilisation soutenue d'antibiotiques peut présenter un avantage à court terme permettant de réduire temporairement le nombre d'agents pathogènes. Cependant, *C. difficile* est une bactérie productrice d'endospores pouvant sporuler lorsqu'elle est confrontée à un environnement peu propice (p. ex. en présence d'antibiotiques). Une des conséquences est la résistance des spores au métronidazole et à la vancomycine orale, permettant au *C. difficile* de germer et de créer des problèmes même lorsque l'antibiotique est éliminé (16). Parallèlement, l'exposition à l'antibiotique supprime la résistance naturelle à la colonisation du *C. difficile* – le microbiote intestinal. Les patients souffrant d'ICD se retrouvent alors dans un cycle dans lequel les antibiotiques contre *C. difficile* finissent par affecter la diversité du microbiote intestinal, empêchant le rétablissement associé à l'infection même et conduisant à une ICD récurrente. Ce constat n'est pas négligeable. Une étude récente à l'échelle des États-Unis réalisée en 2011 a estimé un demi-million de cas d'ICD pour cette année (17). L'ICD récurrente représente de 10 % à 20 % des cas (18).

Une solution de rechange au traitement antibiotique contre l'ICD récurrente consiste à restituer la diversité du microbiote intestinal. Le fait de rétablir cette diversité protectrice entraîne le remplacement de la souche *C.difficile*, un peu comme le réensemencement d'une pelouse abîmée par application d'un nouveau gazon sain qui remplacera les mauvaises herbes. La solution proposée est la « bactériothérapie fécale » qui consiste littéralement à transférer les selles d'un donneur en santé à un patient par l'intermédiaire d'un lavement rectal, d'une colonoscopie ou même d'une sonde naso-duodénale (19). Cette approche n'est pas nouvelle; les praticiens de la médecine chinoise ont utilisé des préparations de microbes fécaux pour traiter des maladies telles que la dysenterie dès le début du IV^{e} siècle avant J.-C. et les vétérinaires ont utilisé le principe de la transplantation fécale pour traiter les animaux souffrant de problèmes gastro-intestinaux pendant des décennies. Alors que la pratique est désagréable, elle est clairement efficace; 81 % des patients ayant bénéficié d'une dose de bactériothérapie fécale pour l'ICD récurrente ont été guéris rapidement de leurs infections comparativement à 31 % des patients ayant reçu de la vancomycine dans un essai clinique récemment (20). Toutefois, la bactériothérapie fécale n'est pas sans risque; bien qu'elle soit

réalisée sous surveillance médicale, les donneurs sont rigoureusement dépistés pour déceler des agents pathogènes connus qui ont pu être transmis par les selles. Il existe une telle diversité dans le microbiote intestinal humain, avec de nombreuses espèces microbiennes qui n'ont pas encore été caractérisées, qu'il est impossible aujourd'hui, de savoir si des agents pathogènes inconnus sont transmis par le biais de cette pratique.

Défis relatifs à la bactériothérapie fécale

Ainsi, bien que cette pratique soit une solution de rechange efficace à l'utilisation d'antibiotiques pour le traitement de l'ICD récurrente, elle est difficile à réglementer. Chaque selle de donneur peut être considérée comme un traitement différent et complexe. À l'heure actuelle, aucun consensus n'a été atteint sur la manière de définir et de normaliser le traitement, bien que l'utilisation de produits fécaux congelés et de « super donneurs » permettent en partie de régler le problème (19). Une autre complication est associée au fait que la supervision administrative de la procédure cautionnée par le gouvernement peut limiter sa disponibilité et risquer d'éliminer la pratique; la bactériothérapie fécale peut être réalisée au domicile, sans supervision médicale, avec du matériel qui peut être facilement obtenu dans une pharmacie. Récemment, Santé Canada a élaboré un document d'orientation intitulé *Réglementation sur la bactériothérapie fécale dans le traitement des infections à C. difficile* dans le but de mieux informer les praticiens de leur position sur cette pratique (22). Dans ce document, il est évident que Santé Canada considère le recours aux selles en tant que traitement associé à un médicament biologique puisque découlant d'une source humaine (21).

Des préoccupations sont également associées à la sécurité à long terme de la bactériothérapie fécale. Alors que pour l'ICD récurrente, les avantages à court terme sont clairs, les études sont très insuffisantes concernant les effets à long terme de ce traitement. De plus, tandis que les effets négatifs peuvent être négligeables pour les patients âgés, l'ICD devient de plus en plus courante chez les plus jeunes, chez des personnes en bonne santé qui auront besoin de ces traitements (23). Une des questions qui se pose est directement en lien avec les impératifs de respect de la sécurité avec cette thérapie qui est fort prometteuse.

Traitement de l'écosystème microbien

Il est possible d'aborder les défis de la bactériothérapie fécale grâce à la création d'un « traitement de l'écosystème microbien » normalisé. Le traitement de l'écosystème microbien peut être vu comme un nouveau type de « probiotique », dans lequel des microbes bénéfiques sont d'une part choisis avec soin chez un donneur unique en bonne santé, font l'objet d'un dépistage rigoureux pour déceler tout élément négatif potentiel (p. ex. résistance aux antibiotiques) et sont d'autre part finalement recombinés dans un écosystème. Les microbes au sein des écosystèmes tendent à travailler ensemble de façon synergétique et nous formulons l'hypothèse que notre approche tire profit de cette synergie microbienne et renforce mutuellement tout effet bénéfique. Notre prototype, le MET-1 (RePOOPulate), qui s'est avéré efficace en tant que traitement de l'ICD récurrente dans un essai de démonstration du principe, a été créé en cultivant avec soin la diversité des selles d'une femme en bonne santé (24). À partir de ce bassin d'isolats, un sous-ensemble de 33 souches fut sélectionné; chacune d'entre elles présente une résistance minime aux antibiotiques et ne possède pas de déterminants connus de virulence; ces souches ont été formulées dans un écosystème et testées pour définir l'intégrité fonctionnelle *in vitro* à l'aide de la technologie du chemostat.

L'écosystème microbien défini qui en résulte présente de nombreux avantages à la bactériothérapie fécale en tant que traitement, notamment la capacité à normaliser le processus de fabrication et à créer un produit d'une qualité contrôlée. Ces derniers correspondent directement à l'une des lignes directrices clés pour l'établissement d'un règlement relatif à un médicament biologique. Il est alors possible d'administrer ce produit par voie orale en tant que préparation vivante séchée à froid, ce qui simplifie significativement le traitement. Le plus grand avantage de cette approche par rapport à l'utilisation de selles réside dans le fait même que les effets à long terme du traitement peuvent être étudiés plus facilement. Ainsi, comme tout médicament biologique, il est important d'assurer la sécurité du produit avec le temps. Le MET-1 est le premier d'une série de produits de traitement de l'écosystème microbien créés pour offrir des options de traitement adaptées au style de vie du patient (p. ex. le régime alimentaire, connu pour être un facteur clé de

la diversité de l'écosystème) (25). Alors que les obstacles réglementaires à la commercialisation de ces produits sont nombreux, les avantages sont bien identifiés et élevés. De plus, la capacité à effectuer un suivi des microbes introduits chez un patient peut contribuer à répondre aux principales questions écologiques concernant, par exemple, l'influence de l'hôte sur la fonction et la stabilité de l'écosystème. Toutefois, il est important de souligner que les travaux liés au traitement de l'écosystème microbien sont à un stade développement initial avec de nombreuses questions qui doivent être répondues. À titre d'exemple, certaines questions seraient de la nature suivante : quels sont les composants essentiels des écosystèmes visés par le traitement de l'écosystème microbien qui favorisent un avantage thérapeutique? Quelle est l'importance de la redondance fonctionnelle d'un écosystème visé par le traitement de l'écosystème microbien par rapport à son efficacité dans le traitement de la maladie en question? Les microbes introduits pendant le traitement de l'écosystème microbien colonisent-ils l'hôte de façon permanente ou agissent-ils simplement comme un « pansement » permettant à l'écosystème original de se rétablir? Le traitement de l'écosystème microbien entraîne-t-il des effets négatifs par rapport à la bactériothérapie fécale?

Conclusion

Nous disposons désormais d'une base scientifique permettant le recours aux bactéries pour des traitements thérapeutiques. La bactériothérapie fécale présente un avantage bien documenté. Cependant, elle est également confrontée à certains défis. Il est clair que le traitement de l'écosystème microbien constitue un nouveau chapitre de la médecine. Dans cette nouvelle ère, les microbes doivent être considérés comme des alliés et leurs propriétés, telles que les déterminants de leur non-virulence, peuvent servir à préserver la santé.

Il est donc recommandé de recourir à l'écosystème microbien pour traiter des conditions associées à un changement dans la diversité du microbiote intestinal. À titre d'exemple, certains travaux indiquent que les approches axées sur la bactériothérapie fécale peuvent contrer l'incidence de certaines maladies telles que la colite ulcéreuse, l'obésité et le syndrome métabolique (8, 26-29).Il est nécessaire de développer des essais cliniques qui permettront de mieux éclairer la contribution de l'introduction de traitements sur mesure de l'écosystème microbien et ainsi de mieux lutter contre la dysbiose microbienne intestinale associée à certaines conditions cliniques.

Conflit d'intérêts

Les auteurs sont les cofondateurs de Nubyota LLC, une entreprise créée pour commercialiser l'application de traitements de l'écosystème microbien en médecine.

Références

(1) Human Microbiome Project C. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. Nature. 2012;486(7402):207–14.
(2) O'Hara AM, Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. EMBO Reports. 2006;7(7):688–93.
(3) Rajilic-Stojanovic M, de Vos WM. The first 1000 cultured species of the human gastrointestinal microbiota. FEMS Microbiology Reviews. 2014;38(5):996–1047.
(4) Frick JS, Autenrieth IB. The gut flora and its variety of roles in health and disease. Current Topics in Microbiology and Immunology. 2013;358:273–89.
(5) Antunes LC, McDonald JA, Schroeter K, et al. Antivirulence activity of the human gut metabolome. mBio. 2014;e01183–01114.
(6) Modi SR, Collins JJ, Relman DA. Antibiotics and the gut microbiota. The Journal of Clinical Investigation. 2014;124(10):4212–8.
(7) Blaser MJ, Falkow S. What are the consequences of the disappearing human microbiota? Nature Reviews Microbiology. 2009 Dec;7(12):887–94.
(8) Matsuoka K, Kanai T. The gut microbiota and inflammatory bowel disease. Seminars in Immunopathology. 2015;37(1):47–55.
(9) Scher JU, Ubeda C, Artacho A, et al. Decreased bacterial diversity characterizes the altered gut microbiota in patients with psoriatic arthritis, resembling dysbiosis in inflammatory bowel disease. Arthritis & Rheumatology. 2015;67(1):128–39.

(10) Sekirov I, Russell SL, Antunes LC, Finlay BB. Gut microbiota in health and disease. Physiological Reviews. 2010;90(3):859–904.

(11) Awad MM, Johanesen PA, Carter GP, Rose E, Lyras D. *Clostridium difficile* virulence factors: Insights into an anaerobic spore-forming pathogen. Gut Microbes. 2014;5(5):579–93.

(12) Freedberg DE, Lebwohl B, Abrams JA. The impact of proton pump inhibitors on the human gastrointestinal microbiome. Clinics in Laboratory Medicine. 2014;34(4):771–85.

(13) McDonald EG, Milligan J, Frenette C, Lee TC. Continuous proton pump inhibitor therapy and the associated risk of recurrent *Clostridium difficile* infection. 2015; JAMA Internal Medicine. 2015 May 1;175(5):784–91.

(14) Zwielehner J, Lassl C, Hippe B, et al. Changes in human fecal microbiota due to chemotherapy analyzed by TaqMan-PCR, 454 sequencing and PCR-DGGE fingerprinting. PloS One. 2011;6(12):e28654.

(15) Soriano MM, Johnson S. Treatment of *Clostridium difficile* infections. Infectious Disease Clinics of North America. 2015;29(1):93–108.

(16) Barra-Carrasco J, Paredes-Sabja D. *Clostridium difficile* spores: A major threat to the hospital environment. Future Microbiology. 2014;9(4):475–86.

(17) Lessa FC, Mu Y, Bamberg WM, et al. Burden of *Clostridium difficile* infection in the United States. New Engl J Med. 2015;372(9):825–34.

(18) Surawicz CM. Clostridium difficile infection: Risk factors, diagnosis and management. Current Treatment Options in Gastroenterology. 2015;13(1):121–9.

(19) Merenstein D, El-Nachef N, Lynch SV. Fecal microbiology therapy: Promises and pitfalls. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2014;59(2):157–61.

(20) van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. New Engl J Med. 2013;368(5):407–15.

(21) Allen-Vercoe E, Reid G, Viner N, et al. A Canadian Working Group report on fecal microbial therapy: Microbial ecosystems therapeutics. Canadian Journal of Gastoenterology. 2012;26(7):457–62.

(22) Health Canada. Guidance Document: Regulation of Fecal Microbiota Therapy for the Treatment of *C. difficile* Infections. Ottawa: Health Canada; 2015. (Disponible en français : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/consultation/biolog/fecal_microbiota-bacterio_fecale-fra.php)

(23) Gupta A, Khanna S. Community-acquired *Clostridium difficile* infection: An increasing public health threat. Infection and Drug Resistance. 2014;7:63–72.

(24) Petrof EO, Gloor GB, Vanner SJ, et al. Stool substitute transplant therapy for the eradication of *Clostridium difficile* infection: 'RePOOPulating' the gut. Microbiome. 2013;1:3.

(25) Xu Z, Knight R. Dietary effects on human gut microbiome diversity. British Journal of Nutrition. 2015;113 Suppl:S1–5.

(26) Mondot S, de Wouters T, Doré J, Lepage P. The human gut microbiome and its dysfunctions. Digestive Diseases. 2013;31(3–4):278–85.

(27) Tilg H, Moschen AR. Microbiota and diabetes: An evolving relationship. Gut. 2014;63(9):1513–21.

(28) Alang N, Kelly C. Weight gain after fecal microbiota transplantation. Open Forum Infectious Diseases. 2015;2(1):1–2.

(29) Vrieze A, van Nood E, Hollerman F, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. Gastroenterology. 2012 Oct;143(4):913–6.e917.

Commentaire

L'immunisation comme outil pour lutter contre la résistance aux antimicrobiens

Spika J[1*], Rud EW[1,2]

[1]Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses, Agence de la santé publique du Canada, Ottawa (Ontario)
[2]Université d'Ottawa, Faculté de médecine, Département de pathologie et médecine de laboratoire, Ottawa (Ontario)

*Correspondance : john.spika@phac-aspc.gc.ca

Résumé

Les programmes de vaccination et d''immunisation peuvent jouer un rôle clé dans la gestion du défi croissant que constitue la résistance aux antimicrobiens. Parmi les vaccins à priorité élevée en cours d'élaboration se trouvent plusieurs agents pathogènes liés à la résistance aux antibiotiques, dont les suivants : *Clostridium difficile, Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Mycobacterium tuberculosis* et *Neisseria gonorrhoeae*. Il est prouvé que la vaccination peut réduire la prévalence de microbes résistants aux antimicrobiens, comme le montrent les vaccins contre le pneumocoque et l'*Haemophilus influenzae* de type b. Les recherches se poursuivent sur de nombreuses maladies évitables par la vaccination, dont plusieurs sont des pathogènes résistant aux antimicrobiens, notamment les vaccins antigrippaux universels et contre le VIH. Non seulement les vaccins préviennent les infections, mais ils préviennent aussi les surinfections opportunistes causées par des microbes résistant aux antimicrobiens — par exemple, la pneumonie bactérienne suivant des infections grippales. La diminution du besoin de traiter ces infections opportunistes empêcherait aussi l'évolution des microbes résistant aux antimicrobiens dans nos collectivités. Les vaccins ne sont toutefois pas une panacée. L'un des inconvénients de l'utilisation de vaccins pour lutter contre la résistance aux antimicrobiens est la réticence face à la vaccination, laquelle mine les efforts visant l'immunité collective. Cette question fait toutefois de plus en plus l'objet de campagnes d'éducation sur la santé publique.

Introduction

Nous souviendrons-nous du XXI[e] siècle comme étant le début de l'ère postantibiotiques? D'année en année, notre liste d'antimicrobiens efficaces diminue tranquillement, étant donné que de plus en plus de microbes deviennent résistants dans les milieux humains et animaux. En même temps, un moins grand nombre d'antimicrobiens sont introduits sur le marché. Les microbes, de par leur nature, s'adaptent continuellement pour survivre aux traitements antimicrobiens que nous utilisons pour lutter contre eux, ce qui crée un niveau sans cesse croissant de résistance aux antimicrobiens.

Le taux d'infection à *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline chez les patients hospitalisés au Canada a été neuf fois plus élevé entre 1995 et 2009 (0,4 et 3,8 par 10 000 jours-patients) (1-3). À la suite d'efforts concertés, les taux ont lentement diminué mais, en 2014, ils sont toujours établis à 2,8 par 10 000 jours-patients (2). En 2012, 33 % des infections à *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline diagnostiquées chez les patients hospitalisés avaient été contractées dans la collectivité, comparativement à 17 % en 1995 (3). Dans les collectivités du Nord canadien, les taux d'infection à *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline ont été plus élevés que partout ailleurs en Amérique du Nord (4).

Chaque année au Canada, plus de 18 000 patients hospitalisés contractent des infections résistantes aux antimicrobiens. Les taux d'incidence, quoique relativement peu élevés pour les infections aux entérocoques

résistant à la vancomycine au Canada, ont légèrement augmenté entre 2009 et 2013 (0,31 et 0,52 par 10 000 jours-patients, respectivement) (2). Les décès directement et indirectement liés à l'infection au *Clostridium difficile* (mortalité attribuable) ont à eux seuls triplé, passant de 1,5 % à 5,7 % entre 1997 et 2005, respectivement (5-7). Les récents efforts ont permis de conserver ce taux relativement stable entre 2011 et 2014 (2).

La prévalence des microbes avec une résistance à plus d'un composé antimicrobien et notre manque général de nouveaux composés antimicrobiens sont des sujets de préoccupation croissante quant à la façon de gérer la résistance aux antimicrobiens à l'avenir. En tant qu'intervention immédiate, nous devons instamment trouver de nouveaux antimicrobiens, mais aussi tenir compte d'autres mesures de contrôle, comme l'utilisation de la vaccination pour développer une immunité collective contre les microbes qui ont développé une résistance aux antimicrobiens.

Le présent article a pour but de souligner le rôle que les programmes de vaccination et d'immunisation pourraient jouer dans la lutte contre les agents pathogènes résistant aux antimicrobiens.

À la défense des vaccins

Les vaccins sont sans aucun doute l'un des meilleurs investissements dans la santé. Les programmes d'immunisation ont énormément aidé à réduire le fardeau des maladies infectieuses, et ils sont responsables en grande partie des taux décroissants de morbidité et de mortalité à l'échelle mondiale. En décembre 2010, les experts mondiaux du domaine de la santé se sont engagés à faire des dix prochaines années une décennie de vaccins — à assurer la découverte, le développement et l'administration de vaccins pouvant sauver des vies à l'échelle mondiale, tout particulièrement dans les pays les plus pauvres. Des approches novatrices à l'égard des vaccins sont en cours d'élaboration et des priorités sont établies pour qu'elles portent notamment sur les menaces les plus importantes posées par la résistance aux antimicrobiens, et ce, grâce à l'élaboration d'un Plan d'action canadien pour la recherche, l'innovation et le développement en vaccinologie (8), du plan d'action mondial sur les vaccins et de nombreux autres efforts internationaux (9) visant à réduire l'incidence des maladies évitables par la vaccination.

Parmi les vaccins à priorité élevée faisant l'objet de recherche et en cours de développement se trouvent plusieurs agents pathogènes liés à la résistance aux antimicrobiens, dont les suivants : *Clostridium difficile, Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Mycobacterium tuberculosis, Neisseria gonorrhoeae*, le VIH et la grippe.

Exemples de réussite

Il existe des preuves que la vaccination peut réduire la prévalence de microbes résistant aux antimicrobiens. En Afrique du Sud, un vaccin conjugué heptavalent contre le pneumocoque (PCV7) a été introduit en 2009 et remplacé par un vaccin conjugué contre le pneumocoque 13-valent (PCV13) en 2011. En 2012, il a été estimé que 81 % des enfants de 12 mois avaient reçu trois doses du vaccin. Avant la vaccination, 83 % des isolats de pneumococcies multirésistants étaient des sérotypes contenus dans le PCV7. Entre 2009 et 2012, chez les enfants de moins de 2 ans, le taux de pneumococcies invasives causées par des isolats résistants à la pénicilline ont diminué de 82 %, les isolats résistants à la ceftriaxone de 85 %, et les variantes multurésistantes de 84 % (10). Les programmes de vaccination antipneumococcique à l'intention des enfants ont eu des répercussions supplémentaires sur les types capsulaires qui infectent les adultes, ce qui représente un éventail de répercussions plus grand que simplement chez les groupes d'âge ciblés.

Avant que le vaccin anti-Hib soit développé, jusqu'à 30 % des bactéries à *Haemophilus influenzae* de type b (Hib), qui étaient habituellement une cause commune de méningite chez les jeunes enfants, étaient devenues résistantes à l'amoxicilline, un antibiotique couramment utilisé. Depuis l'introduction des vaccins anti-Hib, le nombre d'infections à *Haemophilus influenzae* de type b causées par des bactéries sensibles et résistantes aux médicaments a diminué de plus de 96 % chez les nourrissons et les enfants.

Non seulement les vaccins aident à prévenir une infection ciblée, mais ils peuvent également prévenir les infections opportunistes connexes. L'effet de l'immunisation sur la morbidité et la mortalité associé aux infections opportunistes — dont bon nombre sont des microbes résistants aux antimicrobiens — a une incidence considérable sur la santé publique, notamment en prévenant les pneumonies bactériennes après les infections par le virus de la grippe. La diminution du besoin de traiter ces infections opportunistes a également un effet direct sur le développement d'autres microbes résistants aux antimicrobiens qui résistent à des médicaments multiples et un plus grand effet sur les microbes résistants aux antimicrobiens dans nos collectivités.

Nouveaux vaccins améliorés

Un vaccin prophylactique ou thérapeutique sûr et efficace contre le VIH pourrait considérablement changer la vie des personnes susceptibles de contracter ce virus, et alléger le fardeau économique associé aux infections au VIH partout dans le monde. De par leur nature, les microbes s'adaptent très facilement aux défis associés à leur survie, qu'il s'agisse d'éviter les réactions immunologiques de l'hôte ou de développer une résistance rapide aux antimicrobiens. L'histoire des vaccins anti-VIH et le développement de la résistance à des versions successives de nouveaux médicaments sont légendaires. Toutefois, l'utilisation de mélanges de médicaments et de schémas thérapeutiques adaptés aux personnes en question a aidé à allonger la durée de vie des personnes infectées depuis les jours sombres des années 1980 jusqu'à aujourd'hui. Cela étant dit, un traitement quotidien au moyen de médicaments constitue un schéma thérapeutique exigeant et non sans effets néfastes liés aux médicaments. Le non-respect de ce schéma thérapeutique peut entraîner une résistance aux médicaments. La recherche d'un vaccin anti-VIH qui est sûr et efficace a maintenant été explorée par d'excellents groupes de recherche depuis près de 30 ans, mais il n'existe toujours pas de vaccin hautement efficace. Par conséquent, pour certaines maladies infectieuses, les vaccins peuvent ne pas s'avérer la stratégie la plus efficace à court terme et ne devraient pas être considérés comme étant la solution unique en matière de résistance aux antimicrobiens.

En attendant qu'un vaccin universel contre la grippe soit développé, nous devons nous préparer chaque année pour une nouvelle saison de grippe, au moyen d'une nouvelle combinaison de vaccins A et B contre la grippe. Non seulement la cassure et la dérive génétiques constituent un problème perpétuel, mais peut se développer la résistance aux antiviraux utilisés pour traiter les infections grippales. Heureusement, la plupart des souches de virus A et B sont sensibles aux médicaments antiviraux inhibiteurs de la neuramidase, oseltamivir, zanamivir et peramivir (11,12). Toutefois, des infections sporadiques au H1N1 de 2009 résistantes à l'oseltamivir ont été décelées, y compris de rares cas de transmission limitée (13-17), mais l'incidence sur la santé publique a été limitée à ce jour. Durant la saison de 2013-2014, 98,2 % des virus de la grippe H1N1 de 2009 ayant fait l'objet d'un test de dépistage étaient sensibles à l'oseltamivir, et 100 % étaient sensibles au zanamivir. On peut s'attendre à des cas sporadiques d'infection au virus de la grippe H1N1 de 2009 résistant à l'oseltamivir. Une surveillance continue de la résistance à l'oseltamivir parmi les virus de la grippe est d'ailleurs essentielle pour la santé publique étant donné que l'oseltamivir est le médicament antiviral le plus largement utilisé. Des polythérapies peuvent être utilisées, mais de nouveaux antiviraux et d'autres méthodes visant à lutter contre la grippe sont nécessaires. Les programmes de vaccination saisonniers et en cas de pandémie peuvent prévenir les infections au virus de la grippe, réduisant de beaucoup la possibilité de développer une résistance aux antiviraux. Les vaccins actuels sont toutefois d'une efficacité variable, comme nous l'avons constaté durant la saison de la grippe de 2014-2015 au Canada. Beaucoup plus de recherche et de développement sont donc requis pour en améliorer l'efficacité, surtout chez les jeunes enfants et les aînés. L'utilisation de doses du vaccin plus élevées et l'ajout de nouveaux adjuvants aux vaccins existants peuvent augmenter l'efficacité, mais l'idéal serait le développement de vaccins contre la grippe universels qui protégeraient contre la dérive du virus et possiblement même contre les modifications qui surviennent avec le temps. Ces possibilités sont explorées par plusieurs entreprises et groupes de recherche à l'heure actuelle, mais ce virus demeure un défi pour la santé publique à l'échelle mondiale.

Défis

Ironiquement, dans les pays mêmes qui ont profité le plus des programmes d'immunisation nationaux, une faible minorité du public a perdu confiance à l'égard des vaccins. La prise de décision quant à l'acceptation du vaccin n'est pas motivée par des arguments scientifiques et économiques, mais par une série de facteurs psychologiques, socioculturels et politiques, lesquels doivent tous être compris et tenus en compte par les politiques et autres décideurs. La confiance du public à l'égard des vaccins est une question très complexe et l'amélioration de celle-ci dépend de la compréhension de la perception des vaccins et des risques associés à ces derniers, des expériences historiques, des appartenances religieuses ou politiques et du statut socioéconomique. Bien qu'il soit important de fournir des preuves scientifiques précises quant au rapport risque-avantage des vaccins, il n'est pas suffisant de traiter l'écart croissant entre les niveaux actuels de confiance du public relativement aux vaccins et les niveaux de confiance requis pour assurer une couverture vaccinale suffisante et soutenue et une immunité collective à long terme. La récente éclosion de rougeole en Amérique du Nord et en Europe touchant bon nombre de personnes non vaccinées par choix a mis en évidence le problème de la réticence face à la vaccination. D'autres recherches sur tous les aspects de la réticence face à la vaccination aideront à prendre des décisions éclairées en matière d'immunisation et relativement à son importance dans la lutte contre les maladies infectieuses, dont les microbes résistants aux antimicrobiens.

Conclusion

Les vaccins se sont avérés les meilleurs outils de santé publique dans notre lutte contre les répercussions des maladies infectieuses à l'échelle mondiale. Les vaccins ont joué un rôle important dans l'éradication de la variole et ont presque éliminé la poliomyélite et la rougeole. Les vaccins pourraient-ils avoir un effet similaire sur la santé publique relativement aux microbes résistants aux antimicrobiens? Le gouvernement, l'industrie, le milieu universitaire et les organismes non gouvernementaux partout dans le monde s'engagent de plus en plus dans la lutte contre les microbes résistants aux antimicrobiens. La recherche de nouveaux antibiotiques efficaces est essentielle dans cette lutte, mais d'autres traitements et approches préventives sont nécessaires pour prévenir la propagation des microbes résistant aux antimicrobiens. Il est possible que le développement de nouveaux vaccins améliorés soit essentiel dans notre lutte contre les microbes résistants aux antimicrobiens et pour maintenir et améliorer la santé publique à l'échelle mondiale. Cependant, les vaccins ne peuvent être efficaces que si les populations qu'ils visent à protéger acceptent d'être vaccinées dans les nombres requis pour créer une immunité collective. Il est essentiel, grâce à des campagnes d'éducation et d'autres stratégies, de traiter de la question deréticence face à la vaccination cette dernière, dans la lutte continue contre toutes les maladies évitables par la vaccination, y compris celles qui ont développé une résistance à notre armée d'antimicrobiens.

Remerciements

Les auteurs souhaitent remercier Gina Charos, directrice, Division des programmes d'immunisation et de promotion, Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses, Agence de la santé publique du Canada, d'avoir revu le présent article et d'avoir fourni des commentaires.

Conflit d'intérêts

Aucun

Références

(1) Simor AE, Gilbert N, Gravel D, Mulvey MR, Bryce E, Loeb M, et al. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Canada: National surveillance and changing epidemiology, 1995–2007. Infect Control Hosp Epidemiol. 2010 Apr;31(4):348–56.

(2) Public Health Agency of Canada. Antimicrobial Resistant Organisms (ARO) Surveillance Report—2009–2014: Surveillance Report for Data from January 1, 2009 to June 30, 2014. Table 2.3. Updated 2015 Feb 27. (Disponible en français : http://www.healthycanadians.gc.ca/publications/drugs-products-medicaments-produits/antimicrobial-summary-sommaire-antimicrobien/index-fra.php?_ga=1.123519691.1108405314.1446228756)

(3) Public Health Agency of Canada. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus in Canadian acute-care hospitals: Surveillance Report January 1, 2008 to December 31, 2012. Centre for Communicable Diseases and Infection Control, Public Health Agency of Canada, 2014. (Disponible en français : http://www.phac-aspc.gc.ca/nois-sinp/projects/aro-mra-exec-fra.php)

(4) Golding GR, Quinn B, Bergstrom K, Stockdale D, Woods S, Nsungu M, et al. Community-based educational intervention to limit the dissemination of community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus in Northern Saskatchewan, Canada. BMC Public Health. 2012;12(1):

(5) Gravel D, Miller M, Simor A, Taylor G, Gardam M, McGeer A, et al; Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program. Health care-associated *Clostridium difficile* infection in adults admitted to acute care hospitals in Canada: A Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program study. Clin Infect Dis. 2009;48(5):568–76.

(6) Public Health Agency of Canada. Healthcare-associated *Clostridium Difficile* Infections in Canadian Acute-care Hospitals: Surveillance Report January 1, 2007 to December 31, 2012. Centre for Communicable Diseases and Infection Control, Public Health Agency of Canada, 2014. (Disponible en français : http://www.phac-aspc.gc.ca/id-mi/c-difficile-sum-res-fra.php)

(7) Miller MA, Hyland M, Ofner-Agostini M, Gourdeau M, Ishak M. Morbidity, mortality, and healthcare burden of nosocomial *Clostridium difficile*—associated diarrhea in Canadian hospitals. Infect Control Hosp Epidemiol 2002;23:137-40

(8) World Health Organization (WHO). Global Vaccine Action Plan 2011–2020. Geneva: WHO; 2013. (Disponible en français : http://www.who.int/immunization/global_vaccine_action_plan/fr/)

(9) Gavi—Global Vaccine Alliance. Gavi's mission. http://www.gavi.org/about/mission/

(10) von Gottberg A, de Gouveia L, Tempia S, Quan V, Meiring S, von Mollendorf C et al. Effects of vaccination on invasive pneumococcal disease in South Africa. N Engl J Med. 2014;371(20):1889–99.

(11) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). FluView—Weekly U.S. Influenza Surveillance Report. 2014–2015 Influenza Season Week 5 ending February 7, 2015. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, CDC; 2015. http://www.cdc.gov/flu/weekly

(12) Public Health Agency of Canada (PHAC). FluWatch report: February 1 to February 7, 2015 (Week 5). Ottawa: PHAC; updated 2015 Feb 13. (Disponible en français : http://www.phac-aspc.gc.ca/fluwatch/14-15/w05_15/index-fra.php)

(13) Baz M, Abed Y, Papenburg J, Bouhy X, Hamelin ME, Boivin G. Emergence of oseltamivir-resistant pandemic H1N1 virus during prophylaxis. New Engl J Med. 2009;361:2296–7.

(14) Le QM, Wertheim HF, Tran ND, van Doorn HR, Nguyen TH, Horby P. A community cluster of oseltamivir-resistant cases of 2009 H1N1 influenza. New Engl J Med. 2010;362:86–7.

(15) Centers for Disease Control and Prevention. Update: Influenza activity—United States, 2009–10 season. Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR). 2010 Jul 30;59(29):901–8. http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5929a2.htm

(16) Centers for Disease Control and Prevention. Oseltamivir-resistant novel influenza A (H1N1) virus infection in two immunosuppressed patients—Seattle, Washington, 2009. Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR). 2009 Aug 21;58(32):893–6. http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5832a3.htm

(17) Centers for Disease Control and Prevention. Oseltamivir-resistant 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in two summer campers receiving prophylaxis—North Carolina, 2009. Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR). 2009 Sep 11;58(35):969–72. http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5835a1.htm

Aperçu

Réponse des Instituts de recherche en santé du Canada à l'égard de la résistance aux antimicrobiens

Pagé EL[1], Desnoyers S[1], Létourneau IJ[1], Keown K[2], Jackson A[2], Ouellette M[1]

[1]Instituts de recherche en santé du Canada, Institut des maladies infectieuses et immunitaires, Québec (Québec)
[2]Instituts de recherche en santé du Canada, Ottawa (Ontario)

*Correspondance : marc.ouellette@crchul.ulaval.ca

Résumé

La résistance aux antimicrobiens a été une priorité de recherche pour l'Institut des maladies infectieuses et immunitaires (IMII), des Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC), depuis sa création, et de nombreuses initiatives de recherche stratégique ont été lancées pour régler ce problème de santé mondial en encourageant et en appuyant la recherche de mécanismes et de processus qui influent sur l'émergence et la propagation de la résistance chez les personnes et dans l'environnement. Nous présenterons ici des initiatives de recherche sur la résistance aux antimicrobiens menées par l'IMII des IRSC, qui comprennent des programmes nationaux ainsi que des partenariats internationaux avec le Royaume-Uni et l'Union européenne. Ces initiatives donnent d'ailleurs des résultats intéressants.

Introduction

Les Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC) sont l'organisme du gouvernement fédéral responsable de l'investissement dans la recherche en santé. L'Institut des maladies infectieuses et immunitaires (IMII) est l'un des treize instituts « virtuels » des IRSC qui appuie la recherche et renforce les capacités de recherche dans le domaine des maladies infectieuses et de l'immunité, dans le cadre d'une approche fondée sur quatre grands thèmes (recherche biomédicale, recherche clinique, recherche sur les services liés aux systèmes de santé, et recherche sur la santé des populations, ses dimensions sociales et culturelles, et les influences environnementales sur la santé). Selon son plan stratégique de 2013-2018 (1), l'IMII des IRSC a élaboré des initiatives de recherche stratégique visant à stimuler les domaines ciblés, y compris la résistance antimicrobienne.

Investissements des IRSC dans la recherche sur la résistance aux antimicrobiens et plan d'action fédéral sur la résistance aux antimicrobiens

La résistance aux antimicrobiens est une menace croissante pour la santé publique qui est liée à une interaction entre de multiples secteurs. La perte d'antimicrobiens efficaces affaiblit la capacité de prévenir et de traiter les maladies infectieuses, tout en ayant une incidence sur notre système de soins de santé, le commerce mondial, l'agriculture, l'environnement et les secteurs de la santé. L'Organisation mondiale de la Santé a maintenant ajouté la résistance aux antimicrobiens aux problèmes de santé publique les plus pressants. En octobre 2014, le gouvernement du Canada a publié le document *Résistance aux antimicrobiens et utilisation de ces derniers au Canada : un cadre d'action fédéral* (2) afin qu'il serve de point de départ à une immobilisation et un engagement cohérents de toutes les personnes responsables d'agir relativement à la résistance aux antimicrobiens et l'utilisation de ces derniers. Les efforts sont concentrés sur trois domaines prioritaires : surveillance, intendance et innovation. Dans le cadre de leurs programmes ouverts et stratégiques, les IRSC ont investi 93,8 millions de dollars dans la recherche sur la résistance aux antimicrobiens entre 2009-2010 et 2013-2014, notamment plus de 15 millions de dollars en 2013-2014 seulement. La plupart des fonds étaient orientés vers l'innovation. À l'avenir, ces programmes pourront aider à mieux déterminer les stratégies et les approches visant l'intendance ou la surveillance.

Initiatives de recherche stratégique de l'IMII des IRSC sur la résistance aux antimicrobiens

Résistance aux antimicrobiens, répercussions sur le système de santé et résultats en matière de santé

Durant la consultation avec la communauté de la recherche aux fins de notre plan stratégique de 2013-2018 pour l'IMII, la résistance aux antimicrobiens a clairement été cernée comme étant une priorité de recherche stratégique critique. Cela représente un continuum pour l'IMII, étant donné que l'Institut investit dans la recherche sur la résistance aux antimicrobiens depuis sa création. Des investissements antérieurs comprenaient des demandes liées à une initiative sur la Résistance aux antimicrobiens, aux répercussions sur le système de santé et aux résultats en matière de santé, ce qui a entraîné le financement de deux projets. Le premier projet financé a porté sur la résistance aux antimicrobiens chez les aînés et leur utilisation, et a étudié l'incidence des infections à *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM) chez les patients âgés qui sont hospitalisés. L'équipe a montré que l'épidémiologie et les caractéristiques cliniques de ces patients (plus susceptibles d'être colonisés par les infections à SARM) sont différentes de celles des patients plus jeunes (3). Le second projet, appelé « *Community-Acquired Antimicrobial Resistant Bacteria in Northern Canadian Communities* », a mené à la création du « *Northern Antibiotic Resistance Partnership* », une équipe composée de membres de la collectivité, de professionnels de la santé, d'éducateurs et de chercheurs scientifiques qui étudient la résistance aux bactéries dans les collectivités du Nord (4). Le groupe a mis en place un programme de surveillance pour faire un suivi des infections bactériennes et de l'utilisation des antibiotiques, a élaboré des outils d'apprentissage pour les fournisseurs de soins de santé et la population en général, et a créé une étude cas-témoin pour déterminer les facteurs de risque associés aux infections à SARM acquises dans la communauté (SARM-AC) dans les régions du Nord de la Saskatchewan.

Initiative de recherche sur la salubrité des aliments et de l'eau

L'initiative de recherche sur la salubrité des aliments et de l'eau, qui a été en partie lancée à la suite à la tragédie survenue à Walkerton, a rassemblé des organismes gouvernementaux et privés pour élaborer une stratégie de recherche nationale visant à prévenir et à soigner les maladies causées par des agents pathogènes d'origine alimentaire et hydrique et les toxines connexes. Les deux appels de subventions ont entraîné le financement de quatre projets liés à la résistance aux antimicrobiens — un investissement de 2,8 millions de dollars. Les résultats de cet investissement sont notamment l'établissement de profils de résistance de base et les mécanismes de résistance observés avec les infections à *Campylobacter jejuni* chez la volaille de l'Alberta (5). Cet investissement a aussi permis la caractérisation des souches d'*Escherichia coli* résistant à la céfoxitine, ainsi que des mesures de prévention pour éviter la contamination bactérienne des cours d'eau (6,7).

Initiative de nouvelles solutions de rechange aux antibiotiques

L'initiative de nouvelles solutions de rechange aux antibiotiques a été élaborée pour améliorer le financement existant offert dans le cadre des concours ouverts des IRSC en sollicitant des demandes axées sur de nouvelles approches en matière de résistance aux antibiotiques pour lesquelles le Canada avait peu ou pas de capacité de recherche. Trois thèmes prioritaires ont été déterminés : le système immunitaire; la phagothérapie (ou utilisation de virus pour infecter et tuer des bactéries pathogéniques); les systèmes physiques et les biomatériaux. L'investissement était le produit de la collaboration de plusieurs partenaires des secteurs public et privé. Par ailleurs, les projets financés ont engendré des résultats intéressants, y compris des résultats prometteurs découlant d'une technique non invasive de phagothérapie au moyen d'aérosols pour traiter l'infection des voies respiratoires (8) et de l'identification de nouveaux antibiotiques contre les infections à SARM. Suite à ce dernier projet, plusieurs brevets ont été déposés et la propriété intellectuelle a été transférée à une société créée conséquemment (9).

Partenariat Canada-Royaume-Uni sur la résistance aux antimicrobiens

Depuis 2007, le Canada travaille en partenariat avec le Medical Research Council (MRC) du Royaume-Uni, ce qui a entraîné plusieurs ateliers et concours conjoints. Après un premier atelier et un financement de départ, en septembre 2010, une subvention d'équipe visant un partenariat entre le Canada et le Royaume-Uni sur la résistance aux antibiotiques a été offerte pour travailler à partir de collaborations existantes entre les deux pays, et ce, pour 4 ans. La première équipe financée a travaillé sur la synthèse de la paroi cellulaire des bactéries et met en ce moment à l'essai plusie s inhibiteurs potentiels, afin de trouver des pistes pour créer de nouveaux antibiotiques (10-12). La deuxième équipe a étudié la résistance bactérienne aux antimicrobiens de la classe des β-lactamines, ce qui a donné de nombreux résultats, y compris la conception, la synthèse et l'essai de nouveaux candidats inhibiteurs de métallo-β-lactamases, et la caractérisation de l'inhibition de cibles clés liées aux métallo-β-lactamases par des composantes connues (13,14). L'investissement dans le cadre du partenariat Canada-Royaume-Uni était de près de 4 millions de dollars et a permis aux équipes financées d'obtenir des fonds supplémentaires et de participer à d'autres partenariats, ainsi que de renforcer la capacité dans les deux domaines. Un second atelier, portant sur les stratégies translationnelles visant à lutter contre la résistance aux antibiotiques, a ensuite été présenté en 2013. Cet atelier a permis de fournir des recommandations pour accroître la sensibilisation, pour appuyer les partenariats des secteurs public et privé, pour hausser les investissements financiers et soutenir les approches collaboratives (15).

Initiative de programmation conjointe sur la résistance aux antimicrobiens

Le Canada, par l'entremise des IRSC, est un important bailleur de fonds de l'Initiative de programmation conjointe sur la résistance aux antimicrobiens (IPCRAM), un réseau international de 20 pays fournissant une plate-forme de collaboration pour que l'on passe de la sensibilisation à l'action en ce qui concerne la résistance aux antimicrobiens en appuyant la recherche et en facilitant son application dans l'industrie et les politiques. Le but de cette initiative est d'élaborer des approches intégrées afin d'en arriver à une recherche unique sur la résistance aux antimicrobiens à l'échelle mondiale. Grâce à son programme de recherche stratégique, l'IPCRAM renforce la collaboration multidisciplinaire et permet d'assurer que les lacunes liées aux connaissances sont rapidement cernées et comblées. Les mesures prises dans six sujets prioritaires (thérapie, diagnostic, surveillance, transmission, environnement et interventions) formeront de nouvelles stratégies de prévention et d'intervention afin d'améliorer la santé publique et d'offrir des avantages économiques et sociétaux. Lancé en 2014, l'appel transnational InnovaRésistance : approches novatrices visant à traiter la question de la résistance aux antibactériens a entraîné le financement de sept consortiums, dont six comprenaient des chercheurs canadiens (16). Le but premier de cet appel conjoint est de combiner les ressources, les infrastructures et l'expertise de recherche de pays multiples afin de combattre la résistance aux antibiotiques. L'appel était axé sur la réévaluation de composés antimicrobiens existants (seul ou en combinaison avec d'autres médicaments, modulateurs immunitaires ou approches antibactériennes), l'identification de nouvelles cibles bactériennes ou de nouveaux composés thérapeutiques, la découverte de nouveaux traitements pour lutter contre les mécanismes connus de résistance aux antimicrobiens et pour restaurer la sensibilité aux antibiotiques ou aux combinaisons de médicaments traditionnels, et les stratégies visant à inhiber ou à réduire l'acquisition d'une résistance. Les projets canadiens nominés touchaient plusieurs de ces priorités.

Récemment, l'IPCRAM a annoncé un autre appel transnational, qui sera lancé au début de 2016, auquel participeront 20 organismes de financement partout dans le monde, y compris au Canada. Le sujet de cet appel encouragera la recherche visant à « éclaircir la dynamique de transmission et de sélection de la résistance aux antimicrobiens tant aux niveaux génétique, bactérien, animal, humain, social et environnemental, afin de concevoir et d'évaluer les mesures de prévention et d'intervention pour contrôler la résistance » (17).

L'IPCRAM est vouée à l'approche « Une santé », selon laquelle des collaborations multidisciplinaires sont créées pour s'attaquer aux questions de soins de santé. Par conséquent, la recherche sur les mécanismes menant à la propagation de la résistance dans les réservoirs et entre ces derniers, y compris les animaux, l'environnement et les gens, contribuera à la conception de mesures préventives pour contrer la menace de la résistance aux antimicrobiens envers la santé publique.

Autres investissements stratégiques des IRSC

Relativement à l'approche « Une santé », les IRSC ont mis en place l'initiative phare Environnements et santé, qui intègre une approche axée sur les domaines prioritaires connexes (trois domaines prioritaires connexes) au moyen de l'étude d'expositions environnementales cumulatives, et de leurs interconnexions, leurs intersections et leurs répercussions sur la santé et la maladie tout au long de la vie (18). L'appel transnational de l'IPCRAM à venir en 2016 cadre avec les sujets de l'initiative Environnements et santé. Les deux initiatives appuieront la recherche visant à examiner la façon dont les stratégies et les approches intersectorielles aident à améliorer la santé de la population et l'équité en matière de santé.

Conclusion

La résistance aux antimicrobiens est un problème sérieux qui cause l'hospitalisation de plus de 250 000 Canadiens chaque année, dont plus de 18 000 de ces patients hospitalisés contractent des infections résistantes aux médicaments (19). Par exemple, les décès directement liés à la bactérie *Clostridium difficile* ont à eux seuls quintuplé au cours de la dernière décennie (20). La résistance aux antimicrobiens représente également un fardeau financier important. Selon une recherche initiale, si aucune mesure n'est prise, une hausse continue de la résistance entraînerait, en 2050, 10 millions de décès et un coût de 100 mille milliards de dollars américains à l'échelle mondiale (21). L'IMII des IRSC est engagé à améliorer la vie des Canadiens et de la collectivité mondiale en appuyant la recherche novatrice sur la résistance aux antimicrobiens. Au cours des cinq dernières années, l'IMII et les IRSC ont investi plus de 93,8 millions de dollars dans la lutte contre la résistance aux antimicrobiens. La recherche sur le sujet demeurera une priorité puisque la menace continue de grandir. Les IRSC et l'IMII jouent un rôle proactif dans le plan d'action fédéral sur la résistance aux antimicrobiens et continueront d'encourager l'innovation en appuyant des collaborations nationales et internationales et des initiatives à thèmes multiples afin de stimuler les investissements. Les investissements futurs dans la recherche stratégique seront liés à la création de nouvelles molécules, mais aussi à des stratégies visant à protéger les antibiotiques actuels grâce à un diagnostic et une intendance améliorés. Il existe actuellement un élan dans le domaine de la recherche et des politiques vers la recherche de solutions novatrices pour attaquer le problème épineux de la résistance aux antimicrobiens, qui a été qualifié dans le cadre du Forum économique mondial de 2013 comme étant le plus grand risque de complaisance pouvant nuire à la santé humaine.

Remerciements

Les auteurs souhaitent remercier l'équipe d'administration précédente de l'IMII des IRSC, sous la direction du D[r] Bhagirath Singh, pour son travail acharné relativement aux programmes sur la résistance aux antimicrobiens. Ils remercient également tout particulièrement l'équipe qui travaille sur la résistance aux antimicrobiens aux IRSC.

Conflit d'intérêts

Aucun

Références

(1) Canadian Institutes of Health Research. Institutes—Infection and Immunity. III Strategic Plan 2013–18. 2013 Dec. (Disponible en français : http://www.cihr-irsc.gc.ca/f/46554.html

(2) Government of Canada. Antimicrobial Resistance and Use in Canada: A Federal Framework for Action. Ottawa, ON: Public Healty Agency of Canada; 2014 Oct. (Disponible en français : http://healthycanadians.gc.ca/alt/pdf/drugs-products-medicaments-produits/buying-using-achat-utilisation/antibiotic-resistance-antibiotique/antimicrobial-framework-cadre-antimicrobiens-fra.pdf)

(3) Simor AE, Ofner-Agostini M, Paton S, McGeer A, Loeb M, Bryce E, et al. Clinical and epidemiologic features of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in elderly hospitalized patients. Infect Control Hosp Epidemiol. 2005 Oct;26(10):838–41.

(4) Northern Antibiotic Resistance Partnership (NARP). http://www.narp.ca/

(5) Kos VN, Keelan M, Taylor DE. Antimicrobial susceptibilities of *Campylobacter jejuni* isolates from poultry from Alberta, Canada. Antimicrob Agents Chemother. 2006 Feb;50(2):778–80.

(6) Mataseje LF, Neumann N, Crago B, Baudry P, Zhanel GG, Louie M, et al. Characterization of cefoxitin-resistant *Escherichia coli* isolates from recreational beaches and private drinking water in Canada between 2004 and 2006. Antimicrob Agents Chemother. 2009 Jul;53(7):3126–30. doi: 10.1128/AAC.01353-08. Epub 2009 Apr 27.

(7) Zhu Z, Broersma K, Mazumder A. Model assessment of cattle and climate impacts on stream fecal coliform pollution in the Salmon River watershed, British Columbia, Canada. Water Air Soil Pollut. 2011;215:155–76. doi: 10.1007/s11270-010-0467-0.

(8) Semler DD, Goudie AD, Finlay WH, Dennis JJ. Aerosol phage therapy efficacy in *Burkholderia cepacia* complex respiratory infections. Antimicrob Agents Chemother. 2014 Jul;58(7):4005–13. doi: 10.1128/AAC.02388-13. Epub 2014 May 5.
DeNovaMed. http://www.denovamed.com

(9) Farha MA, Czarny TL, Myers CL, Worrall LJ, French S, Conrady DG, et al. Antagonism screen for inhibitors of bacterial cell wall biogenesis uncovers an inhibitor of undecaprenyl diphosphate synthase. Proc Natl Acad Sci USA. 2015 Sep 1;112(35):11048–53. doi: 10.1073/pnas.1511751112. Epub 2015 Aug 17.

(10) Kouidmi I, Levesque RC, Paradis-Bleau C. The biology of Mur ligases as an antibacterial target. Mol Microbiol. 2014 Oct;94(2):242–53. doi: 10.1111/mmi.12758. Epub 2014 Sep 5.

(11) Czarny TL, Perri AL, French S, Brown ED. Discovery of novel cell wall-active compounds using P ywaC, a sensitive reporter of cell wall stress, in the model gram-positive bacterium Bacillus subtilis. Antimicrob Agents Chemother. 2014 Jun;58(6):3261–9. doi: 10.1128/AAC.02352-14. Epub 2014 Mar 31.

(12) Ghavami A, Labbé G, Brem J, Goodfellow VJ, Marrone L, Tanner CA, et al. Assay for drug discovery: Synthesis and testing of nitrocefin analogues for use as β-lactamase substrates. Anal Biochem. 2015 Oct 1;486:75–7. doi: 10.1016/j.ab.2015.06.032. Epub 2015 Jul 2.

(13) Rotondo CM, Marrone L, Goodfellow VJ, Ghavami A, Labbé G, Spencer J, et al. Arginine-containing peptides as potent inhibitors of VIM-2 metallo-β-lactamase. Biochim Biophys Acta. 2015 Nov;1850(11):2228–38. doi: 10.1016/j.bbagen.2015.07.012. Epub 2015 Aug 1.

(14) Canadian Institutes of Health Research (CIHR). Translational Strategies to Combat Antibiotic Resistance: A Call to Action—Workshop Report. A Canada/UK Collaboration between: Canadian Institutes of Health Research, Institute of Infection and Immunity, UK Health Protection Agency, Canadian High Commission. Canada House, London, UK. 2013 Feb 6–7. Ottawa, ON: CIHR; 2014. (Disponible en français : http://www.cihr-irsc.gc.ca/f/48215.html)

(15) Joint Programming Initiative on Antimicrobial Resistance (JPIAMR). Projects. Results from the first JPIAMR transnational call InnovaResistance: Innovative approaches to address antibacterial resistance. 2014. http://www.jpiamr.eu/wp-content/uploads/2014/12/Results-from-the-first-transnational-call-InnovaResistance1.pdf

(16) Joint Programming Initiative on Antimicrobial Resistance (JPIAMR). News. Save the date: Transmission dynamics call for proposals to open in January 2016. 2015 Jul 23.
http://www.jpiamr.eu/save-the-date-transmission-dynamics-call-for-proposals-to-open-in-january-2016/

(17) Canadian Institutes of Health Research. Initiatives. Environments and Health: Overview. 2015 Feb 19. (Disponible en français : http://www.cihr-irsc.gc.ca/f/48465.html)

(18) Zoutman DE, Ford BD, Bryce E, Gourdeau M, Hébert G, Henderson E, et al. The state of infection surveillance and control in Canadian acute care hospitals. Am J Infect Control. 2003 Aug;31(5):266–72; discussion 272–3.

(19) Gravel D, Miller M, Simor A, Taylor G, Gardam M, McGeer A, et al. Health care-associated Clostridium difficile infection in adults admitted to acute care hospitals in Canada: A Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program study. Clin Infect Dis. 2009 Mar 1;48(5):568–76.

(20) O'Neill J. Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations. The Review on Antimicrobial Resistance. 2014 Dec.
http://amr-review.org/Publications

Actualités sur les maladies infectieuses : Innovation et résistance aux antimicrobiens

Roy U, Barber P, Tse-Dinh Y-C, Batrakova EV, Mondal D, Nair M. **Role of MRP transporters in regulating antimicrobial drug inefficacy and oxidative stress-induced pathogenesis during HIV-1 and TB infections.** Front. Microbiol., 2015 6:948. doi: 10.3389/fmicb.2015.00948

Les protéines multirésistantes aux médicaments sont les agents de transport membranaire connus pour effectuer la régulation de l'efficacité d'une vaste gamme de médicaments antirétroviraux utilisés pour le traitement antirétroviral hautement actif et d'agents antimicrobiens utilisés pour le traitement du bacille de la tuberculose. Les protéines multirésistantes aux médicaments peuvent aussi régulariser le stress oxydatif cellulaire, lequel peut contribuer aux pathogènes du VIH ou de la tuberculose. Les membres connus de la famille des protéines multirésistantes aux médicaments dans les cellules infectées par le VIH exposées aux médicaments antirétroviraux jouent un rôle dans l'inefficacité des médicaments. Actuellement, neuf membres de la famille des protéines multirésistantes aux médicaments (de MRP1 à MRP9) ont été identifiés (et peuvent jouer un rôle) comme pouvant accélérer les dysfonctionnements cellulaires manifestés dans ces maladies infectieuses chroniques. Nous présentons aussi un aperçu de différentes nouvelles stratégies expérimentales qui sont utilisées pour lutter contre la résistance aux médicaments et la pathogenèse des maladies médiée par ces agents de transport membranaire. Par exemple, après un traitement antirétroviral, le VIH continue de subsister dans les cellules longévives du système nerveux central (SNC) comme infection latente. La plupart des médicaments antirétroviraux ne peuvent atteindre ces sites en doses thérapeutiques, puisqu'ils sont incapables de pénétrer le SNC, ou exclus par des agents transporteurs de sortie dans la barrière hémato-encéphalique (BHE). Les taux de VIH associés aux déficiences cognitives augmenteront probablement au cours des années suivantes étant donné que les traitements contre le VIH continuent de prolonger la vie des patients. L'élimination des réservoirs du VIH dans le SNC augmentera considérablement la qualité et la durée de vie des personnes séropositives. Des nanoparticules d'ingénierie peuvent permettre de contourner la BHE et d'atteindre ces sites réservoirs de VIH. Des études antérieures ont indiqué que les nanoparticules polymériques remplies des médicaments du traitement antirétroviral hautement actif peuvent traverser la BHE et atteindre le réservoir du SNC à des niveaux thérapeutiques chez les modèles animaux.

Artunduaga Bonilla JJ, Paredes Guerrero DJ, Sánchez Suárez CI, Ortiz López CC, Torres Sáez RG. **In vitro antifungal activity of silver nanoparticles against fluconazole-resistant Candida species.** World J Microbiol Biotechnol. Novembre 2015;31(11):1801-9. doi: 10.1007/s11274-015-1933-z. Diffusion électronique avant publication 3 septembre 2015

Les progrès actuels réalisés en nanotechnologie, comme les particules d'argent (AgNPs), constituent une solution de rechange prometteuse dans le développement de nouveaux agents antimicrobiens. Dans cette étude, les particules d'argent étaient synthétisées par une méthode écologique, utilisant la cystéine comme agent réducteur. En outre, l'activité antifongique contre les espèces de Candida avec résistance à la fluconazole a été évaluée au moyen de la détermination de la concentration minimale inhibitrice (CMI50) selon le protocole M27-A3 du Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) et la concentration minimale fongicide (CMF). Cette étude a été menée avec des souches *Candida krusei* et *Candida glabrata*. Par conséquent, la formation de nanoparticules sphériques a été obtenue avec des tailles moyennes de 19 nm et une charge surfacique positive. Les valeurs de CMI50 étaient de 0,1 µg mL(-1) AgNP pour les espèces étudiées, et la CMF était de 0,25 et 0,5 µg mL(-1) pour *C. glabrata* et *C. krusei*, respectivement. Les particules d'argent synthétisées ont révélé un effet cytotoxique dans 50 % des cellules fibroblastes de souris (CC50) dans une concentration moyenne de 10 µg mL(-1) (100 fois plus élevée que pour la CMI50). Les particules d'argent pourraient donc être considérées comme une solution de rechange possible pour le développement de nouveaux agents antifongiques avec une cytotoxicité minimale en fibroblastes et une action létale sur les espèces de Candida avec une résistance aux composés antifongiques traditionnels.

Baragaña B[1], Hallyburton I, Lee MC, Norcross NR, Grimaldi R, Otto TD. **A novel multiple-stage antimalarial agent that inhibits protein synthesis**. Nature. 2015 Jun 18;522(7556):315-20. doi: 10.1038/nature14451

DDD107498 est un composé avec un nouveau spectre efficace d'activités antimalariales contre les multiples étapes du cycle de vie du parasite Plasmodium, avec de bonnes propriétés pharmacocinétiques et un profil d'innocuité acceptable. DDD107498 démontre la possibilité de répondre à une variété de besoins cliniques, y compris le traitement en dose unique, le blocage de la transmission et la chimio-protection. DDD107498 a été développé à partir d'un programme de dépistage contre les parasites de la malaria à l'étape sanguine; sa cible moléculaire a été déterminée être le facteur translation-élongation EF-2 (eEF2), qui est responsable de la translocation dépendante de la GTP des ribosomes avec l'ARN messager, et est essentiel à la protéosynthèse. La découverte de l'eEF2 comme étant un médicament antimalarial viable crée de nouvelles possibilités en matière de découverte de médicaments.